

COMPLEX OF beta- OR gamma-CYCLODEXTRIN AND alpha-TOCOPHEROL AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND COSMETIC CONTAINING THE SAME**Publication number:** JP2003238402**Publication date:** 2003-08-27**Inventor:** REGIERT MARLIES; KUPKA MICHAELA**Applicant:** WACKER CHEMIE GMBH**Also published as:**

US2003130231 (A)



FR2834512 (A1)



DE10200657 (A1)

Classification:

- **international:** A61K9/14; A61K8/00; A61K8/06; A61K8/67; A61K8/72; A61K8/73; A61K31/355; A61K47/40; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q17/04; A61Q19/00; C08B37/00; C09K15/08; A61K9/14; A61K8/00; A61K8/04; A61K8/30; A61K8/72; A61K31/352; A61K47/40; A61Q1/00; A61Q1/02; A61Q17/04; A61Q19/00; C08B37/00; C09K15/00; (IPC1-7): A61K31/355; A61K7/00; A61K7/02; A61K7/42; A61K7/48; A61K9/14; A61K47/40; C09K15/08

- **European:** A61K8/67L; A61K8/73T; A61Q1/02; A61Q17/04; A61Q19/00; C08B37/00M2B2

Application number: JP20030002255 20030108**Priority number(s):** DE20021000657 20020110**Report a data error here****Abstract of JP2003238402**

PROBLEM TO BE SOLVED: To stabilize [alpha]-tocopherol against decomposition due to oxidation or UV-rays and usable in medicines, supplements, cosmetics, food and feed industries.

SOLUTION: A complex of [beta]- or [gamma]-cyclodextrin and [alpha]-tocopherol comprises [beta]-cyclodextrin or [gamma]-cyclodextrin and [alpha]-tocopherol in a molar ratio of 2:1.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

【物件名】

刊行物5

刊行物
5

【添付書類】

(12)  218

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-238402

(P2003-238402A)

(43) 公開日 平成15年8月27日 (2003.8.27)

(51) Int.Cl'
A 61 K 31/355
7/00

識別記号

F I
A 61 K 31/355
7/00コード(参考)
4 C 0 7 6
H 4 C 0 8 8
J 4 C 0 8 6
N 4 H 0 2 5

7/02

7/02

審査請求 有 請求項の数 7 OL (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-2255(P2003-2255)
 (22) 出願日 平成15年1月8日 (2003.1.8)
 (31) 優先権主張番号 10200657.1
 (32) 優先日 平成14年1月10日 (2002.1.10)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 390008969
 ワッカーベンケミー ゲゼルシャフト ミュンヘン
 Wacker-Chemie GmbH
 ドイツ連邦共和国 ミュンヘン ハンス-
 ザイデループラッツ 4
 (72) 発明者 マーリース レギールト
 ドイツ連邦共和国 ミュンヘン ザイツシ
 ュトラーゼ 19
 (74) 代理人 100061815
 弁理士 矢野 敏雄 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β-シクロデキストリン又はγ-シクロデキストリンとα-トコフェロールとからなる複合体、
その製造方法及びそれを含有する化粧品

(57) 【要約】

【課題】 α-トコフェロールを酸化によるか又はUVによる分解に対して安定化し、それにより薬剤、栄養補品並びに化粧品、食品工業並びに飼料分野における使用を可能にすること

【解決手段】 β-シクロデキストリン又はγ-シクロデキストリンとα-トコフェロールとを2:1のモル比で含有することを特徴とするβ-シクロデキストリン又はγ-シクロデキストリンとα-トコフェロールとからなる複合体

(2)

特開 2003-238402

【特許請求の範囲】

【請求項1】 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとを2:1のモル比で含有することを特徴とする、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとからなる複合体。

【請求項2】 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとを4:1~8:1の重量比で混合することを特徴とする、請求項1記載の複合体の製造方法。

【請求項3】 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンを、濃縮された水性のシクロデキストリン調製物の形で使用し、前記調製物のシクロデキストリン濃度は5~50質量%である、請求項2記載の方法。

【請求項4】 反応温度は20~80°Cである、請求項2又は3記載の方法。

【請求項5】 反応時間は1時間~数日の間である、請求項2、3又は4記載の方法。

【請求項6】 複合化を常圧で行い、保護ガス雰囲気(窒素又はアルゴン)下で陽光の遮断下で実施する、請求項2から5までのいずれか1項記載の方法。

【請求項7】 請求項1記載の複合体を含有することを特徴とする、化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとからなる2:1-複合体、その製造及びその使用に関する。

【0002】

【従来の技術】 シクロデキストリンは環状のオリゴ糖であり、これは6、7又は8個の α -(1-4)結合したアントヒドログルコース単位から構成されている。酵素によるデンプン転化によって製造された α -、 β -又は γ -シクロデキストリンは、その疎水性のキャビティの直径で区別され、一般に多数の親油性物質を包接するのに適している。

【0003】 α -トコフェロールは、2位に4, 8, 12-トリメチルトリデシル基で置換されたクロマン-6-オール(3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-オール)である。このトコフェロールは天然でD型で存在し、特に小麦麦芽油及び綿実油に大量に存在する。 α -トコフェロールは淡い黄赤色の油状の液体である。これは水に不溶性で、脂肪及び油に可溶性で、脂肪に対する通常の溶剤である。

【0004】 化粧品分野において、 α -トコフェロールは酸化防止剤及び作用物質として、特にその水分結合能により乾燥肌の手入れのために、脂肪含有化粧品、たとえばクリーム、軟膏、エマルション、ボディオイル及びフェイスオイル、メーキャップ化粧品、たとえばリップ

ステックに使用される。 α -トコフェロールはさらに多様な皮膚疾患に有効である。食品工業においても α -トコフェロールは重要である。人体においても α -トコフェロールは重要な脂溶性酸化防止剤であり、これはビタミン特性の他に多くの有効な生理学的特性を有する。成人の場合に、多価不飽和脂肪酸を適度に補給する場合に組織内での脂質過酸化を抑制するために最低必要量は1日あたりトコフェロール4~6mgである。

【0005】 α -トコフェロールは酸化剤に対して不安定である。この生成物は空気に触れるか、光に当たるとすぐに暗色に変色し、この現象は、金属イオン、たとえば Fe^{2+} 、 Ag^+ などの存在で強くなる。これは極端に敏感であるため、特に化粧品もしくは皮膚用製品において望ましい広範囲な使用が制限されている。

【0006】 室温で貯蔵した場合に、 α -トコフェロールは当初の包装の状態で最大で12ヶ月、5°Cで24ヶ月まで保存できる。開封後は不活性ガスで洗浄し、内容物ができるだけ早く使い切ることが推奨される。

【0007】 α -トコフェロールが空気及び光に対して敏感であるため、大抵は安定な α -トコフェロール-ビタミンA酸エステル(α -トコフェリルアセテート)が使用されるが、これは有効性が低く、従ってトコフェロールよりも大量に使用する必要がある。化粧品に推奨される使用量は、 α -トコフェロールでは0.05~0.2質量%であるが、 α -トコフェリルアセテートでは0.5~2.5質量%である。

【0008】 酸化防止剤としての化合物の有効性は、ラジカル保護因子(RPF)で表される。このラジカル保護因子の測定方法は、Herrling, Groth, Fuchs and Zastrow著、会議資料"Modern challenges to the cosmetic formulation" 5.5.-7-5.97, Duesseldorf, p. 150-155, Verlag f. chem. Ind. 1997に記載されている。 α -トコフェロールについて、このラジカル保護因子は41200であり、通常使用される α -トコフェリルアセテートについては48にすぎない(それぞれ $\times 10^{14}$ ラジカル/mg)。

【0009】 JP 61014995 A2から、 α -トコフェロールを β -シクロデキストリンを用いて安定化させることは公知である。記載された方法は、 α -トコフェロールを可溶化させているが、複合体形成は記載がない。

【0010】 JP 02108622 A2から、 γ -シクロデキストリンと α -トコフェロール-ビタミンA酸エステルとの複合体は公知であり、これは可溶性が改善されている。しかしながら、 α -トコフェロール-ビタミンA酸は、前記したように α -トコフェロールと同様の有利な特性を有していない。

【0011】 JP 60094403 A2には、助溶剤としてジエチルエーテルを用いたトコフェロールの β -シクロデキストリーン複合体の製造を記載している。この

(3)

特開 2003-238402

3

4

複合体の製造及び組成については詳細な記載がなく、実施例によると 1 : 1 複合体が生成されている。

【0012】特許明細書 E P 0 8 3 5 6 4 9 A 1 には、 α -トコフェリルアセテートの β -シクロデキストリン-複合体を有する「シェーピング」組成物が記載されている。

【0013】前記の文献の課題は、 α -トコフェロールを可溶化するか又はトコフェロール誘導体、たとえばトコフェリルアセテートを安定化させることであった。むしろ α -トコフェロールの不希望な変色ひいては α -トコフェロール含有の化粧品、たとえば白色のクリーム調製物の変色を引き起こしてしまう酸素又はUV線に対する α -トコフェロールの安定化を記載している文献はない。

【0014】

【特許文献1】 J P 6 1 0 1 4 9 9 5 A 2

【特許文献2】 J P 0 2 1 0 8 6 2 2 A 2

【特許文献3】 J P 6 0 0 9 4 4 0 3 A 2

【特許文献4】 E P 0 8 3 5 6 4 9 A 1

【非特許文献1】 Herring, Groth, Fuchs and Zastrow 20 善、会議資料 "Modern challenges to the cosmetic formulation" 5.5.-7.5.97, Duesseldorf, p. 150-155, Verlag f. chem. Ind. 1997

【0015】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、 α -トコフェロールを酸化によるか又はUVによる分解に対して安定化し、それにより薬剤、栄養補品並びに化粧品、食品工業並びに飼料分野における使用を可能にすることであった。特に α -トコフェロールの酸化に起因する、 α -トコフェロール含有材料の変色を抑制することである。

【0016】

【課題を解決するための手段】前記の課題は、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとを 2 : 1 のモル比で含有することを特徴とする β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとからなる複合体により解決される。

【0017】本発明による複合体において、トコフェロール 1 モルは β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリン 2 モルによって複合化及び包接化される。 α -トコフェロールがこのような複合体の形で、 α -トコフェロールと β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンの 1 : 1 - 複合体の形よりも、もしくは β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとの相応する物理的混合物よりも明らかに高い安定性を有することは全く意外であった。

【0018】

【発明の実施の形態】 α -トコフェロールの含有量は、本発明の場合に 2 : 1 - 複合体の形並びにこのような複

合体を含有する調製物の形で、空気酸素下での貯蔵後及びUVA光並びにUVB光の照射後で十分に一定に保たれる。この α -トコフェロールは、従って、たとえば化粧品において望ましい程度で長期間にわたり提供可能である。従って、本発明による複合体により α -トコフェロールの経済的利用並びに実際の取り扱いが期待通りに改善される。

【0019】この本発明による複合体は、たとえば自体公知のように、溶液から又はペースト法を用いて製造でき、この場合、 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリン対 α -トコフェロールとの質量比は 4 : 1 ~ 8 : 1 であり、有利に 5 : 1 ~ 7 : 1 であり、特に有利に 5. 3 : 1 (β -シクロデキストリンを用いた 2 : 1 複合体の場合) もしくは 6. 2 : 1 (γ -シクロデキストリンを用いた 2 : 1 複合体の場合) の範囲内にある。

【0020】濃縮された水性のシクロデキストリン-調製物から複合体を製造するのが有利である。この調製物のシクロデキストリン濃度は、有利に 5 ~ 50 質量% である。シクロデキストリン濃度は 20 ~ 50 質量% が有利である。このパッチはコンシスティンシーに応じて強力に攪拌又は混練される。

【0021】この反応温度は通常 20 ~ 80 °C である。20 ~ 70 °C、特に有利に 25 ~ 65 °C で作業するのが有利である。この反応時間は反応温度に依存し、1 時間から数日である。20 ~ 120 時間の反応時間が有利である。

【0022】この複合化は一般に常圧で行う。この複合化は保護ガス雰囲気 (窒素又はアルゴン) 下で並びに陽光の遮断下で行うのが有利である。

【0023】こうして生成されたほとんど水溶性でない複合体は、直接使用することができますが、これは過濾、遠心分離、乾燥、粉碎、篩別、選別、造粒、タブレット化により単離及び後処理することもできる。

【0024】 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとのモル比 2 : 1 の複合体を含有する化粧品用の調製成分として、シリコーン油、たとえばシクロメチコーン並びにジメチコーン；保水剤、つまり皮膚の乾燥を保護する物質、たとえばブロピレングリコール、Mg-ステルフェート、グリセリン、皮膚軟化剤、つまり皮膚の手入れをする物質、たとえばセチルアルコール、流動パラフィン、ペトロラタム、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、鉛油、ステアリン酸、カルボマー、蜜ろう、カンデリラワックス、イソプロピル及びミリスチル-ミリスチート、オクチルドデカノール、オクチルドデシルラノレート、PEG-22/ドデシルグリコールコポリマー、加水分解した小麦麦芽タンパク質、ゲル形成剤、たとえば：カルボポール (Carbopol) の塩、ポリメタクリレート、多糖類、乳化剤、たとえば：ポリソルベート 20、PEG-

(4)

特開 2003-238402

6

5

40ステアレート、PEG水素化ヒマシ油、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸オクチル又はステアリン酸グリセリル、レシチン、保存剤、たとえば：イミダゾリジニル尿素、グルコン酸クロロヘキシシン、フェノキシエタノール、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、BHT、BHA、サンプロテクトフィルタ、たとえば4-メチルベンジリデンショウノウ、DEA-メトキシシンナメート、ベンゾフェノン-4、オクチルジメチルPAB A、酸化チタン及び日焼け剤、たとえばジヒドロキシアセトン、ビタミン、香料／香油、着色剤、飽和脂肪酸のモノ／ジグリセリドのエステル、アルファー並びにベータヒドロキシ酸を使用するのが有利である。

【0025】 β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとのモル比2:1での複合体を含有する化粧品は、局的に使用するためのローション、ゲル、パウダー、マスク、クリーム（油中水エマルション又は水中油エマルション）、パック、ケアスティック、スプレー、エアゾールとして適している。

【0026】従って、本発明は、本発明による複合体を含有することを特徴とする化粧品にも関する。

【0027】

【実施例】次の実施例は本発明をさらに詳説するために用いる。

【0028】次の出発材料を使用した：

D L- α -トコフェロール、Merk社 (Darmstadt) から市販、(96~100%)、分子量430.7 g/mo l

Copherol ^(a) F-1300、Henkel社 (Duesseldorf) から市販、(DL- α -トコフェロールの含有率：86%)

CAVAMAX ^(a) W7、 β -シクロデキストリン、分子量1135 g/mo l (Wacker-Chemie GmbH社、(Muenchen) から市販)

CAVAMAX ^(a) W8、 β -シクロデキストリン、分子量1297 g/mo l (Wacker-Chemie GmbH社、(Muenchen) から市販)。

【0029】CD-複合体の分析：複合体中もしくは複合体の混合物中のゲスト含有量、遊離して存在するゲスト並びに空で存在するシクロデキストリンの測定を、定量的に、たとえばUV、GLC、HPLC、NMRを行い、易揮発性油の場合には、油の測定の際に、留出物として行うことができる。

【0030】ゲスト物質は、完全に複合化したか、又は部分的に複合化したか、又は複合化しておらずに反応混合物中に存在することができる。シクロデキストリン/ゲストの反応混合物中のゲストが複合化されておらず、つまり遊離して存在している場合には物理的混合物という。

【0031】複合されたもしくは遊離して存在するゲ

ストの量の測定は、熱重量分析、示差走査熱量分析（固体に対して有利）、複合体の乾燥（易揮発性物質の場合に有利）(Cyclodextrins in Pharmacy, Karl-Heinz Foecking, Josef Szejtli, Kluwer Academic Publishers, p. 87参照)により、又は適当な溶剤を用いて遊離して存在するゲストを溶離させることにより行われる(Proceedings 7. International Cyclodextrin Symposium, Tokyo, p. 207)。

【0032】後者の方法は、同様に複合化していない、つまり遊離して存在するシクロデキストリンの定量的測定のために用いることができる。溶剤として水が使用される。

【0033】次の方法を実施例で製造された複合体／物理的混合物の試験のために使用した。

【0034】「溶出可能な成分」の測定

シクロデキストリンは、水に溶けにくいゲスト物質、たとえば α -トコフェロールと共に、極端に難溶性複合体を形成する。この複合体と純粋なシクロデキストリンとの間の溶解性の著しい差異（図1）を、複合化の完全性を調査するために利用することができる。 β -シクロデキストリンの水溶性は20°Cで1.5%であり、 γ -シクロデキストリンの水溶性は18.8%、25°Cでは β -シクロデキストリンの水溶性は1.8%で、 γ -シクロデキストリンの水溶性は23%である。シクロデキストリンの割合は、空の、複合化していないシクロデキストリンの割合に相当する。

【0035】「陽光試験」陽光試験において、物質を多様な時間に適切にUV A/B放射線にさらし、太陽光中のUV A/Bに対するその安定性を測定した。

【0036】太陽光は290~320 nm (UVB) 並びに320~400 nm (UVA) の波長の紫外線を有している。

【0037】陽光試験の機能の記載：この試料を試料机上に設置する。キセノンランプを用いてUV A並びにUV B放射線を生成させる。この放射線は光学フィルタ「被覆した石英シャーレ」によってフィルタリングする。この放射線の上方へ向かうUV A/B成分は、キセノンランプの上方に取り付けた鏡により試料へ反射させる。物質、たとえば化粧品作用物質をUV A/Bにさらした場合に、本発明において引用されたトコフェロールでも、あるいは僅かな程度での β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールと本発明による複合体の α -トコフェロール含有量の場合でも、時間に依存して生成物の分解がしばしば生じる。

【0038】実施例中で製造された物理学的混合物もしくは β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとの複合体それぞれ5 gを、2枚のガラスプレートの間に導入し、ガラスプレートの縁

(5)

特開2003-238402

7

部を接着テープで密閉し、陽光試験機（ATLAS Material Testing Solutions社）中でUV光（UVB放射線の波長290～320nm並びにUVA放射線の波長320～400nm）に137時間にわたり（ β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとの物理学的混合物）もしくは200時間にわたり（ β -シクロデキストリン又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとの複合体）さらした。この場合、陽光試験機には太陽光標準フィルタ（COLIPA及びDIN67501によるフィルタ）を装着した。このUV一フィルタはUVC放射線を遮断する；それによりUV A及びB放射線だけが試料に当たる。多様な時間（0、24、48、72、137、200時間）後に複合体並びに物理学的混合物の α -トコフェロールを取り出した。

【0039】例1： α -トコフェロールと β -CDとの複合化
a) 1:1- β -シクロデキストリン複合体（比較例）

β -シクロデキストリン（含水率10%）0.11molもしくは138gをH₂O 385gと搅拌しながら混合し、65℃に加熱した。65℃に加熱する間に、 α -トコフェロール（含有率：96.0%）0.11molもしくは50.6gを添加した。このバッチを65℃で24時間並びに室温で約60時間搅拌し、40℃で真空下で乾燥させた。

【0040】収量：179.45g（95%）、水分：5%、HPLCによる α -トコフェロールの含有率：25%。

【0041】b) 2:1-シクロデキストリン-複合体

β -シクロデキストリン（含水率10%）0.11molもしくは138gをH₂O 250gと搅拌しながら混合し、60℃に加熱した。65℃に加熱する間に、 α -トコフェロール0.055molもしくはCopherol F 1000（86%）27.55gを添加した。このバッチを60℃で48時間並びに室温で約60時間搅拌し、40℃で真空下で乾燥させた。

【0042】収量：164g（99%）、水分：11%、HPLCによる α -トコフェロールの含有率：13%。

【0043】複合体の「溶出可能な成分」の測定： α -トコフェロールを有する本発明の β -シクロデキストリン1.8gに蒸留水を補充し100gにし、室温で2時間搅拌し、ヌッチャ漏過器で分離した。濁液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。フラスコ中に残留する残留量は複合体の品質と関連している。物理的混合物が存在している場合には、使用したシクロデキストリン100%が水に溶解するもしくは濁液中に残留する。複合化のために使用したシクロデキストリンは完全に2:1-複

合体に変換されている場合には、水もしくは濁液もしくは凍結乾燥した濁液物中にはシクロデキストリンは検出されない、従って固体-秤量は0である。複合体の使用量及び固体-秤量から、複合体化合物の水に溶出可能な成分の重量割合をひいては空の β -シクロデキストリンの含有量を計算した。

【0044】溶出した成分1:1複合体：4%；（比較例）

溶出した成分2:1複合体：7%。

10 【0045】例2： α -トコフェロールと γ -シクロデキストリンとの複合化

a) 1:1- γ -シクロデキストリン-複合体（比較例）

γ -シクロデキストリン（含水率：9%）0.1molもしくは142.52gを搅拌しながらH₂O 255gと混合し、65℃に加熱した。65℃に加熱する間に、 α -トコフェロール0.1molもしくは45gを添加した。このバッチを65℃で24時間加熱し、室温で約60時間さらに搅拌し、真空下で40℃で乾燥させた。

【0046】収量：176g（93%）、水分：5%、HPLCによる α -トコフェロールの含有率：24%。

【0047】b) 2:1-シクロデキストリン-複合体

γ -シクロデキストリン（含水率9%）0.21molもしくは300gをH₂O 250g並びに α -トコフェロール0.1005molもしくはCopherol F1300（86%）52.50gを搅拌しながら混合し、24時間で65℃に加熱し、室温に冷却し、真空下で40℃で乾燥した。

【0048】収量：360g（102%）、水分：12%、HPLCによる α -トコフェロールの含有率：13%。

【0049】複合体の「溶出可能な成分」の測定： α -トコフェロールを有する γ -シクロデキストリン-複合体10gに蒸留水を補充し100gにし、室温で2時間搅拌し、ヌッチャ漏過器で分離した。濁液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。使用量及び固体-秤量から複合化合物の水に溶出可能な成分の重量割合をひいては空の γ -シクロデキストリンの含有量を計算した。

【0050】溶出した成分1:1複合体：6%（比較例）

溶出した成分2:1複合体：4%。

【0051】例3：シクロデキストリンと α -トコフェロールとからの物理的混合物（比較例）の製造及び物理的混合物の「溶出可能な成分」の測定

a) 1:1- β -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物

β -シクロデキストリン1.5gと α -トコフェロール0.5gとを乳鉢中で乳棒を用いて均質化し、その後で

50

(6)

特開 2003-238402

9
水で100gにまで補充し、室温で2時間攪拌し、ヌッヂエ漏過器で分離した。

【0052】透明な滤液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。使用量及び固体一秤量から複合化合物の水に溶出可能な成分の重量割合を計算した。

【0053】溶出した成分：1.45g (73%)
HPLCを用いて遊離したトコフェロールに関して乾燥した滤液物を試験し、 α -トコフェロールの含有率はく0.1%であった。

【0054】b) 2:1- β -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物
 β -シクロデキストリン1.5gとCopherol F1000 (8.6%) 0.3gとを乳鉢中で乳棒を用いて均質化し、その後で水で100gにまで補充し、室温で2時間攪拌し、ヌッヂエ漏過器で分離した。

【0055】透明な滤液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。使用量及び固体一秤量から複合化合物の水に溶出可能な成分の重量割合を計算した。

【0056】溶出した成分：1.4g (77%)
HPLCを用いて遊離したトコフェロールに関して乾燥した滤液物を試験し、 α -トコフェロールの含有率はく0.1%であった。

【0057】c) 1:1- γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物
 γ -シクロデキストリン1.2gと α -トコフェロール4.5gとを乳鉢中で乳棒を用いて均質化し、その後で水で100gにまで補充し、室温で2時間攪拌し、ヌッヂエ漏過器で分離した。

【0058】透明な滤液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。使用量及び固体一秤量から複合化合物の水に溶出可能な成分の重量割合を計算した。

【0059】溶出した成分：1.1g (66.66%)
HPLCを用いて遊離したトコフェロールに関して乾燥した滤液物を試験し、 α -トコフェロールの含有率はく0.1%であった。

【0060】d) 2:1- γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物
 β -シクロデキストリン1.5gとCopherol F1000 (8.6%) 2.6gとを乳鉢中で乳棒を用いて均質化し、その後で水で100gにまで補充し、室温で2時間攪拌し、ヌッヂエ漏過器で分離した。

【0061】透明な滤液を秤量し、引き続き凍結乾燥させた。使用量及び固体一秤量から複合化合物の水に溶出可能な成分の重量割合を計算した。

【0062】溶出した成分：1.3.5g (76%)
HPLCを用いて遊離したトコフェロールに関して乾燥した滤液物を試験し、 α -トコフェロールの含有率はく0.1%であった。

【0063】例4： 室温で陽光試験による物理的混合物、1:1の及び2:1の β -シクロデキストリン-複

合体としての α -トコフェロールの貯蔵安定性の測定
物理的混合物並びに1:1及び2:1の β -CD-複合体としての α -トコフェロールの複合体5gを2枚のガラスプレートの間に挿入し、このガラスプレートの縁部を接着テープで閉鎖し、陽光試験器で規定の時間にわたりUV光(波長>290nm)にさらした。複合体及び物理的混合物の α -トコフェロールの含有率をHPLCで測定した。

【0064】図2は、8ヶ月の時間にわたる貯蔵された試料中の α -トコフェロール含有率を示す。本発明による2:1複合体の α -トコフェロールの高い安定性が明らかに認められた。

【0065】8ヶ月後の複合体の色：
 β -シクロデキストリン/ α -トコフェロール-複合体
1:1 軽度に黄変

β -シクロデキストリン/ α -トコフェロール-複合体
2:1 ほぼ白色
 β -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1
の物理的混合物 著しい黄変

β-シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1
の物理的混合物 著しく黄変
例5： 物理的混合物、1:1及び2:1の γ -シクロデキストリン-複合体としての α -トコフェロールの貯蔵安定性の測定

a) 45°Cで貯蔵

例2a) + b) からの複合体
 α -トコフェロール/ γ -シクロデキストリン 1:
1. α -トコフェロールの含有率: 24%

α -トコフェロール/ γ -シクロデキストリン 2:
1. α -トコフェロールの含有率: 13%

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物 1:1
 γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロールの物理的混合物 2:1
物理的混合物の製造

α -トコフェロール/ γ -シクロデキストリン 1:
1:

γ -シクロデキストリン(含水率9%) 0.027m
l又は38.5gを、乳鉢中に秤取し、 α -トコフェロール0.027m或は11.6gと共に、23.15%の α -トコフェロール含有率を有する均質な粉末が得られるまで強力に擦った。

【0066】 α -トコフェロール/ γ -シクロデキストリン 2:1:

γ -シクロデキストリン(含水率9%) 0.032m
l又は45.2gを、乳鉢中に秤取し、 α -トコフェロール0.016m或は6.9gと共に、13%の α -トコフェロール含有率を有する均質な粉末が得られるまで強力に擦った。

【0067】全てのバッチをスナップカバーガラス中で

50

(7)

特開2003-238402

11

45°Cで乾燥器内で貯蔵した。物理的混合物及び複合体の α -トコフェロールの含有率をHPLCで測定した。
【0068】図3は貯蔵した試料中の α -トコフェロールの含有率を貯蔵時間の関数で示した。本発明による2:1複合体中の α -トコフェロールの高い安定性が明らかに認められた。

【0069】貯蔵完了時の複合体の色：

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1

軽度に黄変

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1 10

ほぼ白色

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1 の物理的混合物 著しい黄変

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1 の物理的混合物 著しい黄変

b) 室温で波長>290nmのUV光(UV A+B)で貯蔵(陽光試験)

β -又は γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとのモル比1:1又は2:1の物理学的混合物もしくは複合体5gを2枚のガラスプレートの間に挿入し、このガラスプレートの縁部を接着テープで閉鎖し、陽光試験機中でUV光(UV A+B、波長>290nm)に所定の時間にわたりさらした。所定の時間の後に、複合体並びに物理的混合物の α -トコフェロールの含有率測定のために試料を取り出した。

【0070】図4は貯蔵した試料中の α -トコフェロールの含有率を示す。本発明による2:1複合体中の α -トコフェロールの高い安定性が明らかに認められた。

【0071】貯蔵完了時の複合体の色：

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1 30

軽度に黄変

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1

ほぼ白色

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1 の物理的混合物 著しい黄変

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1 の物理的混合物 著しい黄変

例6：室温及び50°Cでのクリーム中の γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール複合体の貯蔵安定性

1:1の γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 40
-複合体の形で α -トコフェロール含有率0.2%のクリームの製造 *

組成及び重量割合：

作用物質

A

オクチルパルミテート

重量割合

2.50%

オクチルステアレート

3.50%

ポリグリセロール-2 セスキイソステアレート

2.00%

シクロメチコーン、ジメチコーン

3.00%

ラウリルジメチコーン

2.00%

* γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール複合体 1:1 (α -トコフェロール24%) 0.4167gを水24.7251gに分散させ、その後にニベアボディミルク(Nivea (R) Body Milk) 24.868gを投入し、良好に均質化する。このクリームの α -トコフェロール含有率は0.2%である。このクリームを室温及び50°Cでクリーム缶内で貯蔵し、規定された時間にわたり α -トコフェロール含有率をHPLCを用いて試験した。

【0072】2:1の γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール複合体の形での α -トコフェロール含有率0.2%のクリームの製造

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール複合体 2:1 (α -トコフェロール13%) 0.769gを水24.579gに分散させ、その後にニベアボディミルク(Nivea (R) Body Milk) 24.6533gを投入し、均質化する。このクリーム中の α -トコフェロール含有率は従って0.2%に調製される。このクリームを室温及び50°Cでクリーム缶内で貯蔵し、規定された時間にわたり α -トコフェロール含有率をHPLCを用いて試験した。

【0073】図5は貯蔵した試料中の α -トコフェロールの含有率を示す。

【0074】貯蔵完了時の複合体を有するクリームの色：

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1 を有するクリーム(室温) 僅かな色調

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1 を有するクリーム(室温) 白色

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 1:1 を有するクリーム(50°Cで) 僅かに黄色

γ -シクロデキストリン/ α -トコフェロール 2:1 を有するクリーム(50°Cで) 白色

例7： γ -シクロデキストリンと α -トコフェロールとのモル比2:1での複合体を有する化粧品の製造

本発明による複合体の使用下で α -トコフェロール含有率約0.2%のサンスクリーンクリームの製造

成分Aを混合し、60°Cに加熱し、BをAに添加し、良好に均質化し、Dを60°Cに加熱し、AB中に混入し、Cを約40°Cで混入した。

【0075】

(8)

13
オクチルジメチコーンエトキシグリコシド
シクロメチコーン

特開 2003-238402

14
12. 00%

B
二酸化チタン
ポリメチルシリセスキオキサン
酸化亜鉛

5. 00%
1. 00%
2. 00%

C
 γ -シクロデキストリン複合体 2:1
13% α -トコフェロール (例2bにより製造)
グリセリン
メチルパラベン
塩化ナトリウム
水

1. 54%
2. 00%
0. 10%
0. 40%
63. 10%

例8： 本発明による複合体の使用下での α -トコフェロール含有率約0. 05%のアフターサンローションの製造

*に混入する。5分後にCを添加する。40℃に冷却し、D及びEを添加し、室温に冷却する。

【0076】

成分A及びBを75℃に加熱する。Aを攪拌しながらB*

組成及び重量割合：

作用物質	重量割合
A	
セチルアルコール	1. 50%
鉱油	5. 00%
ステアリン酸	5. 00%
B	
アラントイン	0. 50%
プロピレングリコール	3. 00%
水	66. 05%
C	
シクロメチコーン、ジメチコーン	15. 00%
フェニルトリメチコーン	2. 00%
D	
γ -シクロデキストリン複合体 2:1、13% α -トコフェロール (例2bにより製造)	0. 38%
水	1. 00%
E	
フェノキシエタノール、メチルパラベン、ブチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン	0. 30%
香料	0. 30%

例9： 本発明による複合体の使用下での α -トコフェロール含有率約0. 10%の液状メーキャップの製造
成分A及びCを75℃に加熱し、Bをデュラックス (Turan) の下でA中に混入し、良好な顔料分散に留意し、ゆっくりとCをデュラックスの下でAB中に乳化させ、※

※攪拌しながら40℃に冷却し、それぞれD及びEを連続して攪拌混入し、室温に冷却し、デュラックスを用いて均質化する。

【0077】

組成及び重量割合：

作用物質	重量割合
A	
白色蜜ろう	2. 70%
ポリグリセリン-2 セスキイソステアレート	2. 40%
ジメチコーン	12. 50%
オクチルジメチコーンエトキシグリコシド、	11. 00%

	(9)	特開 2003-238402
15	16	
シクロメチコーン		
トリメチルシリキシシリケート	1. 50%	
B		
酸化鉄	1. 46%	
タルク	5. 00%	
二酸化チタン	7. 00%	
C		
塩化ナトリウム	2. 00%	
水	51. 39%	
D		
メチルクロロイソチアゾリノン	0. 05%	
香料	0. 30%	
E		
γ-シクロデキストリン-複合体 2:1、13% α-トコフェロール(例2bにより製造)	0. 77%	
水	2. 00%	

例10：α-トコフェロールの含有率0.05%のボディエマルションの製造
原料Aをピーカーガラス内に装入し、原料Bを攪拌容器内で混合し、65℃に加熱する。両方の混合物を65℃で高速運転する羽根攪拌機を用いて乳化する。さらに攪拌しながら40℃に冷却し、Ultra-Turrax(最大500 rpm)を用いて均質化する。クリーム中に溶解した空気を注意深く水流真空をかけることにより除去した。
【0078】

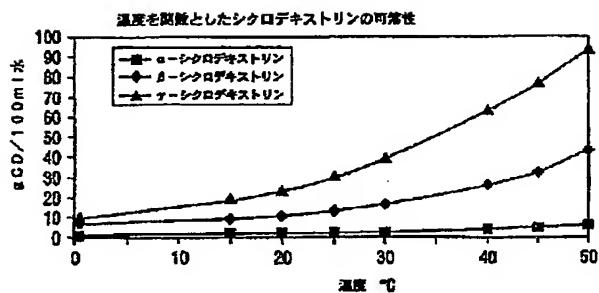
作用物質	重量割合
A	
グリセリンモノミリステート	1. 4%
ステアリン酸	1. 2%
セチルアルコール	0. 5%
イソプロピルパルミテート	5%
γ-シクロデキストリン-複合体 2:1、13% α-トコフェロール(例2b)	0. 38%
B	
蒸留水	90. 55%
メチルパラベン	1%

【図面の簡単な説明】
 【図1】シクロディストリンの溶解性の温度を関数としたグラフ
 【図2】UV光でのα-トコフェロール/β-CD複合体の安定性を示すグラフ
 【図3】45℃でのα-トコフェロール/β-CD複合体の安定性を示すグラフ
 【図4】UV光でのα-トコフェロール/γ-CD複合体の安定性を示すグラフ
 【図5】室温及び50℃でのクリーム中でのα-トコフェロール/γ-CD複合体の安定性を示すグラフ

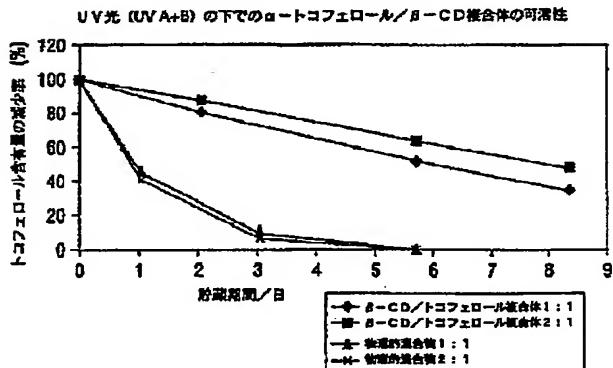
(10)

特開2003-238402

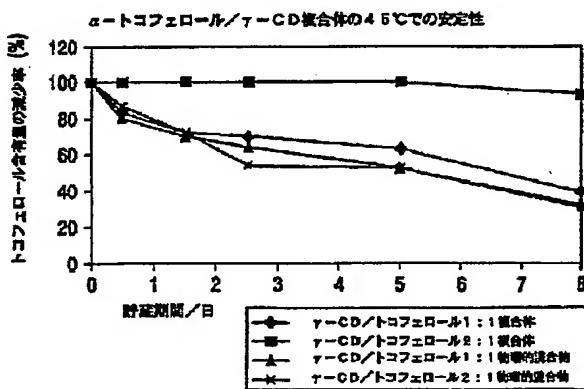
【図1】



【図2】



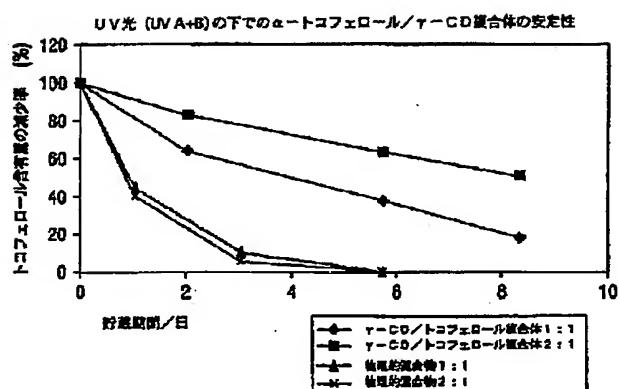
【図3】



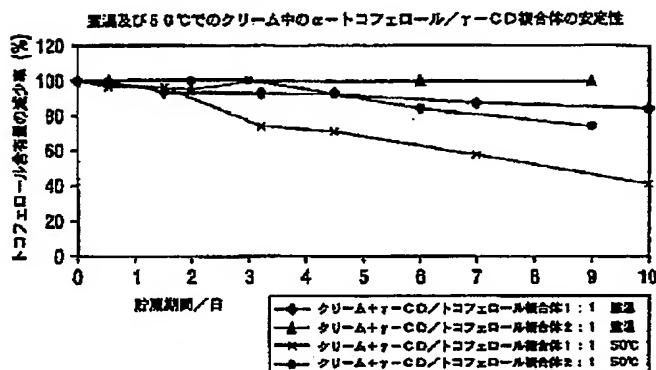
(11)

特開2003-238402

【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	「コード」(参考)
A 61 K 7/42		A 61 K 7/42	
7/48		7/48	
9/14		9/14	
47/40		47/40	
C 09 K 15/08		C 09 K 15/08	

(72)発明者 ミヒヤエラ クブカ
ドイツ連邦共和国 ブルクハウゼン ヴィ
カーシュトラーセ 61

(12) |

特開 2003-238402

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA16 AA30 AA31 BB31
CC18 DD23 DD29 DD34 DD37
DD38 DD39 DD41 DD43 DD45
DD46 DD54 DD60 EE23 EE27
EE39 EE54
4C083 AA082 AB212 AB232 AB242
AB332 AB432 AC022 AC072
AC122 AC172 AC242 AC352
AC422 AC482 AC682 AC862
AC882 AD152 AD162 AD172
AD202 AD251 AD252 AD661
AD662 CC01 CC05 CC11
CC19 DD23 DD31 EE01 EE03
EE12 EE17 FF05
4C086 AA01 AA02 BA09 MA02 MA05
MA63 NA14 ZA69
4H025 AA15 AA16

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-238402
(43)Date of publication of application : 27.08.2003

(51)Int.Cl. A61K 31/355
A61K 7/00
A61K 7/02
A61K 7/42
A61K 7/48
A61K 9/14
A61K 47/40
C09K 15/08

(21)Application number : 2003-002255 (71)Applicant : WACKER CHEMIE GMBH
(22)Date of filing : 08.01.2003 (72)Inventor : REGIERT MARLIES
KUPKA MICHAELA

(30)Priority
Priority number : 2002 10200657 Priority date : 10.01.2002 Priority country : DE

(54) COMPLEX OF β - OR γ -CYCLODEXTRIN AND α -TOCOPHEROL AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND COSMETIC CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To stabilize α -tocopherol against decomposition due to oxidation or UV-rays and usable in medicines, supplements, cosmetics, food and feed industries.

SOLUTION: A complex of β - or γ -cyclodextrin and α -tocopherol comprises β -cyclodextrin or γ -cyclodextrin and α -tocopherol in a molar ratio of 2:1.

* NOTICES *

JPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A complex which consists of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin containing beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and alpha-tocopherol by a mole ratio of 2:1, and alpha-tocopherol.

[Claim 2]A manufacturing method of the complex according to claim 1 mixing beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and alpha-tocopherol by a weight ratio of 4:1-8:1.

[Claim 3]A way according to claim 2 beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin is used in a form of the condensed water cyclodextrin preparation things, and cyclodextrin concentration of said preparation things is five to 50 mass %.

[Claim 4]A way according to claim 2 or 3 reaction temperature is 20-80 **.

[Claim 5]A way according to claim 2, 3, or 4 reaction time is in between [several / 1 hour -].

[Claim 6]A method given [to claims 2-5] in any 1 paragraph which performs composite-ization by ordinary pressure and it carries out under interception of positive glow under protection gas atmosphere (nitrogen or argon).

[Claim 7]Cosmetics containing the complex according to claim 1.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION**Detailed Description of the Invention**

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the 2:1-complex which consists of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and alpha-tocopherol, its manufacture, and its use.

[0002]

[Description of the Prior Art] Cyclodextrin is annular oligosaccharide and this comprises 6 or eight anhydroglucose units of which alpha (1-4) combination was done, alpha-, beta-, or gamma-cyclodextrin manufactured by the starch conversion by an enzyme is distinguished for the diameter of the hydrophobic cavity, and is suitable for generally carrying out inclusion of much oleophilic substances.

[0003] The alpha-tocopherol is the dhrone 6-oar (3,4-dihydro-2H-1-benzopyran 6-oar) replaced by the 2nd place with the 4,8,12-trimethyl tridecyl group. By nature, this tocopherol exists with D type and exists especially in a wheat germ oil and cottonseed cake oil in large quantities. The alpha-tocopherol is an apricot light oily fluid. This is insolubility at water, is fusibility at a fat and an oil, and is the usual solvent to a fat.

[0004] In a cosmetic field, especially the alpha-tocopherol as an antioxidant and an active substance by the moisture binding affinity for care and cleaning of dry skin, It is used for fat content cosmetics, for example, cream, ointment, an emulsion, body oil and face oil, and makeup cosmetics, for example, a lipstick. The alpha-tocopherol is effective in still more various skin disease. Also in food stuff industry, the alpha-tocopherol is important. Also in a human body, the alpha-tocopherol is an important lipophilicity antioxidant, and this has much effective physiological character other than the vitamin characteristic. When supplying polyunsaturated fatty acid moderately in an adult, in order to control the lipid peroxidation in an in-house, a minimum requirement is 4-6 mg of tocopherol per day.

[0005] The alpha-tocopherol is unstable to an oxidizer. Becoming a dark color, shortly after this output touches air or hits light, this phenomenon becomes strong in existence of a metal ion, for example, Fe^{3+} , Ag^+ , etc. Since this is extremely sensitive, wide range desirable use is restricted especially in cosmetics or skin preparation.

[0006] When it stores at a room temperature, the alpha-tocopherol can be saved at 5 ** for 12 months at the maximum in the state of the original package till 24 months. Inactive gas washes an opening thing and exhausting contents as soon as possible is recommended.

[0007] The alpha-tocopherol receives air and light — since it is sensitive — mostly — *** — although stable alpha-tocopherol vitamin-A-acid ester (alpha-tocopherol acetate) is used, validity needs to use this low therefore in large quantities than tocopherol. Although the amount used recommended to cosmetics is 0.05 to 0.2 mass % in the alpha-tocopherol, it is 0.5 to 25 mass % of alpha-tocopherol acetate.

[0008] The validity of the compound as an antioxidant is expressed with a radical protection factor (RPF). The measuring method of this radical protection factor Helling, Groth, Fuchs and Zastrow work. To meeting-materials "Modern challenges to the cosmetic formulation" 5.5.-7-5.9,Duesseldorf, p. 150-155, Verlag f. chem. Ind. 1997. It is indicated. About alpha-tocopherol acetate by which this radical protection factor is 41200 and normal use is carried out about the alpha-tocopherol, it is only 48 (respectively $\times 10^{-14}$ radical / mg).

[0009] It is publicly known to stabilize the alpha-tocopherol from JP61014995A2 using beta-cyclodextrin. Complex formation is unstated although the indicated method is making the alpha-

http://www4.ipdl.ipit.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_0jje?atw_u=http%3A%2F%2Fwww4.i... 2008/04/08

tocopherol solubilize.

[0010] From JP02108622A2, the complex of gamma-cyclodextrin and alpha-tocopherol vitamin-A-acid ester is publicly known, and, as for this, fusibility is improved. However, alpha-tocopherol vitamin A acid does not have the same advantageous characteristic as the alpha-tocopherol, as described above.

[0011] In JP0094403A2, manufacture of beta-cyclodextrin complex of the tocopherol which used diethyl ether as cosolvent is indicated. There is no statement detailed about manufacture and a presentation of this complex, and according to the example, 1:1 complexes are generated.

[0012] In patent specification EP0835649A1, the "shaving" constituent which has beta-

cyclodextrin complex of alpha-tocopherol acetate is indicated.

[0013] The technical problem of the aforementioned literature was solubilizing the alpha-tocopherol or stabilizing a tocopherol derivative, for example, tocopherol acetate. There is no literature which has indicated stabilization of the alpha-tocopherol to oxygen or UV line by which undesirable discoloration *** of the alpha-tocopherol causes discoloration of the cosmetics of alpha-tocopherol content, for example, a white cream preparation thing, rather.

[0014]

[Patent documents 1] JP61014995A2[Patent documents 2] JP02108622A2[Patent documents 3] JP80094403A2[Patent documents 4] EP0835649A1[Nopatent literature 1] Helling, Groth, Fuchs and Zastrow work, Meeting-materials "Modern challenges to the cosmetic formulation" 5.5.-7-5.9, Duesseldorf, p. 150-155, Verlag f. chem. Ind. 1997 [0015]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The technical problem of this invention was depending the alpha-tocopherol on oxidation, or stabilizing to decomposition by UV, and enabling use in drugs, a nutrition assistant article and cosmetics, food stuff industry, and the feed field by that cause. It is controlling discoloration of the alpha-tocopherol content material resulting from especially oxidation of the alpha-tocopherol.

[0016]

[Means for Solving the Problem] The aforementioned technical problem is solved with a complex which consists of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin containing a beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and alpha-tocopherol by a mole ratio of 2:1, and alpha-tocopherol.

[0017] In a complex by this invention — 1 mol of tocopherol — beta-cyclodextrin or 2 mol of gamma-cyclodextrin — composite-izing — and clathration is carried out. Alpha-tocopherol in a form of such a complex rather than a form of a 1:1-complex of alpha-tocopherol, beta-cyclodextrin, or gamma-cyclodextrin. Or it was completely unexpected to have had stability clearly higher than a ***ing physical mixture of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and alpha-tocopherol.

[0018]

[Embodiment of the Invention] In the case of this invention, the content of the alpha-tocopherol is a form of the preparation things containing the form of a 2:1-complex, and such a complex, is after the exposure of the UVA light after storing under air oxygen, and UVB light, and is kept constant enough. This alpha-tocopherol can follow and can be provided over a long period of time, for example in cosmetics by a desirable grade. Therefore, the economic utilization of the alpha-tocopherol and actual handling are improved with the complex by this invention as expected.

[0019] The complex by this invention — the very thing — it being able to manufacture using a solution to a paste process, and so that it may be publicly known, in this case, the mass ratios with beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin versus the alpha-tocopherol are 4:1-8:1, it is 5:1-7:1 advantageously and is within the limits of 5:3:1 (in the case of 2:1 complexes using beta-cyclodextrin), or 6:2:1 (in the case of 2:1 complexes using gamma-cyclodextrin) advantageously especially.

[0020] It is advantageous to manufacture a complex from the condensed water cyclodextrin preparation things. The cyclodextrin concentration of this preparation thing is five to 50 mass % advantageously. Cyclodextrin concentration has advantageous 20 - 50 mass %. This batch responds to a consistency, and is stirred or kneaded powerfully.

[0021] This reaction temperature is usually 20-80 **. It is advantageous to work [20-70 **] at 25-65 ** advantageously especially. This reaction time is several days from 1 hour depending on reaction temperature. The reaction time of 20 to 120 hours is advantageous.

[0022] Generally this composite-ization is performed by ordinary pressure, this composite-izing — http://www4.ipdl.ipit.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_0jje?atw_u=http%3A%2F%2Fwww4.i... 2008/04/08

— the bottom of protection gas atmosphere (nitrogen or argon) — and it is advantageous to carry out under interception of positive glow.

[0023]In this way — although the generated complex which is hardly water solubility can be used directly — this — a filtration, centrifugal separation, desiccation, grinding, and screen exception, sorting, a granulation, and tablet-izing — isolation — and post-processing can also be carried out.

[0024]As a preparation ingredient containing the complex in the mole ratio 2:1 of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and the alpha-tocopherol for cosmetics, Silicone oil, for example, cyclomethicone, and dimethicone; A water retention agent. That is, the substance which protects desiccation of the skin, for example, propylene glycol, Mg-sulfate, glycerin, and an emollient, i.e., the substance which carries out care and cleaning of the skin. For example, cetyl alcohol, a liquid paraffin, petroatum, caprylic acid / capric acid tritycendice, Mineral oil, stearic acid, the carboner, the beeswax, a candellila wax, isopropyl-, and milli' still Millis Tait, An octyldodecanol, an octyldodecyl Ilano rate, PEG-22/dodecyl glycol copolymer, The hydrozied wheat germ protein and a gel formation agent, for example, the salt of :carbon pole (Carbopol), Polymethacrylate, polysaccharide, the emulsifier 20, for example, :polysorbate, PEG-40 stearate, lecithin, a preservative, for example, imidazolidiny urea, chlorhexidine gluconate, Phenoxylethanol, PEG hydrogenation castor oil, aluminum stearate, stearic acid octyl or glyceryl stearate, lecithin, sodium benzoate, sorbic acid, the methylparaben, Ethylparaben, BHT, BH_A, a thumb ROTEKUTO filter, For example, 4-methylbenzylbenzocamphor, DEA-octyl methoxycinnamate, It is advantageous to use ester, alpha, and beta hydroxy acid of the benzophenone 4, the octyldimethyl PABA, titanium oxide and a suntan agent, for example, dihydroxyacetone, a vitamin, perfume/perfumed oil, colorant, and mono-/diglyceride of saturated fatty acid.

[0025]The cosmetics containing the complex in the mole ratio 2:1 of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and the alpha-tocopherol, It is suitable as the lotion for using it locally, gel powder, a mask, cream (an oil Nakamizu emulsion or an underwater oil emulsion), a pack, a care stick, a spray, and aerosol.

[0026]Therefore, this invention relates also to the cosmetics containing the complex by this invention.

[0027] [Example] The following example is used in order to explain this invention in full detail further.

[0028]: which uses the following charge of a start material — from DL-alpha-tocopherol and Merk (Darmstadt), [and] From Henkel (Duesseldorf) to (96 to 100% molecular weight 430.7 g/molCopherol(R) F-1300, and marketing (content of DL-alpha-tocopherol: 86%) CAVAMAX (R) W7, beta-cyclodextrin, molecular weight 1135 g/mol (from Muenchen) to Wacker-Chemie GmbH and marketing)

CAVAMAX (R) W8, beta-cyclodextrin, molecular weight 1297 g/mol (from Muenchen) to Wacker-Chemie GmbH and marketing).

[0029]Analysis of CD-complex : The guest content in a complex or the mixture of a complex, The cyclodextrin which separates and exists in the existing guest and the sky can be

quantitatively measured, for example by UV, GLC, HPLC, and NMR, and, in the case of an easy-volatility oil, it can carry out as distillate in the case of measurement of an oil.

[0030]The guest substance can exist in a reaction mixture, without having composite-ized thoroughly, having composite-ized selectively, or composite-izing, the guest in the reaction mixture of cyclodextrin/guest — *** — it is got blocked, it separates, and are not-izing and when it exists, it is called a physical mixture.

[0031]Whether it was compounded or measurement of the quantity of the guest who separates and exists, Thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetric analysis (advantageous to a solid), Desiccation (advantageous in the case of an easy-volatility substance) () of a complex [Cyclodextrins in Pharmacy, Karl-Heinz Froemming, Josef Szejtli, Kluwer Academic Publishers and] p. It is carried out 87 references or by separating using a suitable solvent and making the existing guest elute (Proceedings7. International Cyclodextrin Symposium, Tokyo, p.207).

[0032]The latter method can be used for the quantitative measurement of the cyclodextrin which is got blocked, and separates and exists which has not been composite-ized similarly. Water is solid-weighting is 0 therefore cyclodextrin is not detected in water, filtrate, or the freeze-dried

used as a solvent.

[0033]The following method was used for the examination of the complex / physical mixture manufactured in the example.

[0034]Measurement cyclodextrin of "the ingredient which can be eluted" forms a poorly soluble complex with the guest substance which does not melt into water easily, for example, the alpha-tocopherol, extremely. The soluble remarkable difference drawing. 1 between this complex and pure cyclodextrin can be used in order to investigate the completeness of composite-izing. The water solubility of beta-cyclodextrin is 1.5% at 20 **, the water solubility of beta-cyclodextrin of the water solubility of gamma-cyclodextrin is 1.8% at 18.8% and 25 **, and the water solubility of gamma-cyclodextrin is 23%. The rate of the cyclodextrin which can be eluted with the water of a cyclodextrin complex is equivalent to the rate of the cyclodextrin which empty has not composite-ized.

[0035]In the "positive glow examination" positive glow examination, the substance was exposed to UV A/B radiation suitable for various time, and the stability to UV A/B in sunlight was measured.

[0036]Sunlight has ultraviolet rays with a wavelength of 290-320 nm (UVB) and 320-400 nm (UVA).

[0037]The statement of the function of a positive-glow examination: Install this sample on a sample desk. UV A and UVB radiation are made to generate using a xenon lamp. This radiation is filtered with a light filter "covered quartz petri dish." The UV A/B ingredient which goes to the upper part of this radiation is reflected in a sample in the mirror attached above the xenon lamp. When a substance, for example, a cosmetics active substance, is exposed to UV A/B, the tocopherol quoted in this invention, Or also in the case of alpha-tocopherol content of the complex by beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, the alpha-tocopherol, and this invention in few grades, depending on time, disassembly of output often arises.

[0038]5 g of each complex of the physical mixture, beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin manufactured in the example, and the alpha-tocopherol. Introduce between the glass plates of two sheets and the edge of a glass plate is sealed with adhesive tape. Positive glow testing machine (ATLAS Material.) testing. In Solutions UV light. (The wavelength of 290-320 nm of UVB radiation and the wavelength of 320-400 nm of UVA radiation) are covered over 137 hours (Complex of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and the alpha-tocopherol) in 200 hours. (Complex of beta-cyclodextrin or gamma-cyclodextrin, and the alpha-tocopherol) It exposed. In this case, the positive glow testing machine was equipped with the sunlight standard filter (filter by COLIPA and DIN67501) : in which this UV-filter intercepts UVC radiation — thereby, only UV A and B radiation hit a sample. The alpha-tocopherol of the complex and the physical mixture was taken out after various time (0, 24, 48, 72, 137 or 200 hours).

[0039]Example 1.: the composite-ized 1:1-beta cyclodextrin complex (comparative example) of the alpha-tocopherol and beta-CD

It mixed stirring beta-cyclodextrin (10% of water content) 0.11mol, or 138 g with H₂O 385g, and heated at 65 **. While heating at 65 **, 0.11 mol of alpha-tocopherol (content: 96.0%) or 50.6 g were added. This batch was stirred at 24 hours and a room temperature at 65 ** for about 60 hours, and was dried under the vacuum at 40 **.

[0040]Yield: Content:25% of the alpha-tocopherol by 179.45 g (95%), moisture:5%, and HPLC [0041]b) It mixed stirring 2:1-cyclodextrin complex beta-cyclodextrin (10% of water content) 0.11mol, or 138 g with H₂O 250g, and heated at 60 **. While heating at 65 **, 0.055 mol of alpha-tocopherol or Copherol F1000 (86%) 27.55g was added. This batch was stirred at 48 hours and a room temperature at 60 ** for about 60 hours, and was dried under the vacuum at 40 **.

[0042]Yield: Content:13% of the alpha-tocopherol by 164 g (98%), moisture:1%, and HPLC [0043]Measurement of "the ingredient which can be eluted" of a complex: 1.8 g of beta-cyclodextrin of this invention which has the alpha-tocopherol was supplemented with distilled water, and it was made 100 g, and stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated. Weighing of the filtrate was carried out and it was freeze-dried succeedingly. The residual volume which remains in a flask is connected with the quality of a complex. When the physical mixture exists, used cyclodextrin 100% dissolves in water, or it remains in filtrate.

When the cyclodextrin used for composite-izing is thoroughly changed into the 2:1-complex, solid-weighting is 0 therefore cyclodextrin is not detected in water, filtrate, or the freeze-dried

filtrate thing. If the weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a complex compound was subtracted from the amount used and solid-weighting of the complex, the content of empty beta-cyclodextrin was calculated.

[0044]Ingredient 1:1 eluted complex: 4% (comparative example)

Ingredient 2:1 eluted complex: 7%.

[0045]Example 2: the composite-ized a 1:1-gamma-cyclodextrin complex (comparative example)

It mixed with H₂O 255g, stirring gamma-cyclodextrin (water content: 9%) 0.1mol or 142.52 g, and heated at 65 **. While heating at 65 **, 0.1 mol of alpha-tocopherol or 45 g were added. This batch was heated at 65 ** for 24 hours, and it stirred further at the room temperature for about 60 hours, and was made to dry at 40 ** under a vacuum.

[0046]Yield: Content:24% of the alpha-tocopherol by 176 g (93%), moisture:5%, and HPLC

[0047](b) 2:1-cyclodextrin complex gamma-cyclodextrin (9% of water content) 0.21mol, or 300 g H₂O 250g and 0.1005 mol of alpha-tocopherol, or Copherol F1300 (86%) 52.50g. It mixed stirring, heated at 65 ** in 24 hours, cooled to the room temperature, and dried at 40 ** under the vacuum.

[0048]Yield: Content:13% of the alpha-tocopherol by 360 g (102%), moisture:12%, and HPLC

[0049]Measurement of "the ingredient which can be eluted" of a complex: gamma-cyclodextrin complex 10g which has the alpha-tocopherol was supplemented with distilled water, and it was made 100 g, and stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated.

Weighing of the filtrate was carried out and it was freeze-dried successingly. If the weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a conjugated compound was subtracted from the amount used and solid-weighting, the content of empty gamma-cyclodextrin was calculated.

[0050]Ingredient 1:1 eluted complex: 6% (comparative example)

Ingredient 2:1 eluted complex: 4%.

[0051]Example 3: The physical mixture from cyclodextrin and the alpha-tocopherol, 1.5 g of physical mixture beta-cyclodextrin of measurement a 1:1-beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol and 0.5 g of alpha-tocopherol of manufacture of a (comparative example) and "the ingredient which can be eluted" of a physical mixture are uniformed using a pestle in a mortar, it supplied with after that with water even 100 g, and stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated.

[0052]Weighing of the transparent filtrate was carried out and it was freeze-dried successingly. The weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a conjugated compound from the amount used and solid-weighting was calculated.

[0053]The eluted ingredient: 1.45g (73%)

Examining the filtrate thing dry about the tocopherol separated using HPLC, the content of the alpha-tocopherol was <0.1%.

[0054](b) 1.5 g of physical mixture beta-cyclodextrin of 2:1-beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol and Copherol F1300 (86%) 0.3g are uniformed using a pestle in a mortar, it supplied with after that with water even 100 g, and stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated.

[0055]Weighing of the transparent filtrate was carried out and it was freeze-dried successingly.

The weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a conjugated compound from the amount used and solid-weighting was calculated.

[0056]The eluted ingredient: 1.4g (7%)

Examining the filtrate thing dry about the tocopherol separated using HPLC, the content of the alpha-tocopherol was <0.1%.

[0057](c) It uniformed using the pestle in the mortar, 12 g of physical mixture gamma-cyclodextrin of 1:1-gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol and 4.5 g of alpha-tocopherol were supplied even to 100 g with after that with water, it stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated.

[0058]Weighing of the transparent filtrate was carried out and it was freeze-dried successingly. The weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a conjugated compound from the amount used and solid-weighting was calculated.

[0059]The eluted ingredient: 11g (66.66%)

Examining the filtrate thing dry about the tocopherol separated using HPLC, the content of the alpha-tocopherol was <0.1%.

[0060](d) 15 g of physical mixture beta-cyclodextrin of 2:1-gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol and Copherol F1300 (86%) 2.6g are uniformed using a pestle in a mortar, it supplied with after that with water even 100 g, and stirred at the room temperature for 2 hours, and the nutsche filter separated.

[0061]Weighing of the transparent filtrate was carried out and it was freeze-dried successingly. The weight percentage of the ingredient which can be eluted in the water of a conjugated compound from the amount used and solid-weighting was calculated.

[0062]The eluted ingredient: 13.5g (76%)

Examining the filtrate thing dry about the tocopherol separated using HPLC, the content of the alpha-tocopherol was <0.1%.

[0063]Example 4: the physical mixture according to a positive glow examination at a room temperature. The complex 5g of the alpha-tocopherol as the measurement physical mixture of the storage stability of the alpha-tocopherol as 1:1 and a beta-cyclodextrin complex of 2:1 and a beta-CD-complex of 1:1 and 2:1 is inserted between the glass plates of two sheets. Adhesive tape closed the edge of this glass plate, and it exposed to UV light (wavelength > 290 nm) over regular time with the positive glow tester. The content of the alpha-tocopherol of a complex and a physical mixture was measured by HPLC.

[0064]Drawing 2 shows the alpha-tocopherol content in the stored sample over the time for eight months. The high stability of the alpha-tocopherol of 2:1 complexes by this invention was accepted clearly.

[0065]Color [of the complex of eight months after]: — beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex 1:1 — slight — yellowing — beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex 2:1 — almost — white beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol · physical mixture of 2:1 remarkable yellowing — beta-cyclodextrin / alpha-tocopherol Physical mixture of 1:1 remarkable — yellowing — an example 5physical mixture. As a gamma-cyclodextrin complex of 1:1 and 2:1. The measurement a of the storage stability of the *** alpha-tocopherol Physical mixture of 1:1 and 2:1. The measurement a of the storage stability of the *** alpha-tocopherol / gamma-cyclodextrin from example of storage 2a+b at 45 **, 1:1, content:24% alpha-tocopherol / gamma-cyclodextrin of the alpha-tocopherol 2:1, content of the alpha-tocopherol :. Physical mixture of 13%gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Physical mixture of 1:1 gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol The manufacture alpha-tocopherol / gamma-cyclodextrin of a 2:1 physical mixture 1:1:gamma-cyclodextrin. (9% of water content) *** 0.027 mol or 38.5 g in a mortar, and with 0.027 mol of alpha-tocopherol, or 11.6 g. It ground powerfully until the homogeneous powder which has the alpha-tocopherol content of 23.15% was obtained.

[0066]The alpha-tocopherol / gamma-cyclodextrin *** 2:1:gamma-cyclodextrin (9% of water content) 0.032mol, or 45.2 g in a mortar, and with 0.016 mol of alpha-tocopherol, or 9 g. It ground powerfully until the homogeneous powder which has the alpha-tocopherol content of 13% was obtained.

[0067]All the batches were stored within the oven at 45 ** in the snap cover glass. The content of the alpha-tocopherol of a physical mixture and a complex was measured by HPLC.

[0068]Drawing 3 showed the content of the alpha-tocopherol in the inside of the stored sample with the function of storage time. The high stability of the alpha-tocopherol in the inside of the 2:1 complexes by this invention was accepted clearly.

[0069]Color [of the complex at the time of the completion of storage]: — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 1:1 — slight — yellowing — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 2:1 — almost — white gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Physical mixture of 2:1:1 . remarkable yellowing — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Physical mixture of 2:1 remarkable yellowing — b room temperature — wavelength >290nm UV light (UV A+B) — storage (positive glow examination)

The mole ratio 1:1 of beta- or gamma-cyclodextrin and the alpha-tocopherol, the physical mixture of 2:1, or the complex 5g is inserted between the glass plates of two sheets. Adhesive tape closed the edge of this glass plate, and it exposed to UV light (UV A+B, wavelength >290nm) over predetermined time in the positive glow testing machine. After predetermined time, the sample was taken out for content measurement of the alpha-tocopherol of a complex and a physical mixture.

[0070]Drawing 4 shows the content of the alpha-tocopherol in the inside of the stored sample.

http://www4.ipdl.ipit.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi_ejje?atlw_u=http%3A%2F%2Fwww4.i...

2008/04/08

The high stability of the alpha-tocopherol in the 2:1 complexes by this invention was accepted clearly.

[0071] Color [of the complex at the time of the completion of storage]: — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 1:1 — slight — yellowing — white gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 2:1 — almost — remarkable yellowing — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Physical mixture of 2:1 — remarkable yellowing — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol . physical mixture of 2:1 — remarkable yellowing — gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol . In the form of gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex of the storage stability 1:1 of gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex in the inside of the cream in 50 **, and the manufacture gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol of the cream of 0.2% of alpha-tocopherol content. The water 24.7251g is made to distribute complex 1:1 (24% of alpha-tocopherol) 0.4167g, 24.888 g of Nivea body milk (Nivea Body Milk) is thrown in after that, and it uniforms good. The alpha-tocopherol content of this cream is 0.2%. This cream was stored within the cream can at a room temperature and 50 **, and alpha-tocopherol content was examined using HPLC over the specified time.

[0072] The water 24.579g is made to distribute the manufacture gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex 2:1 (13% of alpha-tocopherol) 0.769g of the cream of 0.2% of the alpha-tocopherol content in the form of gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol complex of 2:1, 24.6533 g of Nivea body milk (Nivea(R) Body Milk) is thrown in after that, and it uniforms. The alpha-tocopherol content in this cream follows, and is prepared to 0.2%. This cream was stored within the cream can at a room temperature and 50 **, and alpha-tocopherol content was examined using HPLC over the specified time.

[0073] Drawing 5 shows the content of the alpha-tocopherol in the inside of the stored sample.

[0074] The complex at the time of the completion of storage. The color of the cream which it has: gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Cream (room temperature) which has 1:1 Few color tone gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol Cream (room temperature) which has 2:1 White gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 1:1. The cream which it has. (at 50 **), small — yellow gamma-cyclodextrin / alpha-tocopherol 2:1. Cream (at 50 **), white example 7 which it has:

The manufacture ingredient A of the sunscreen cream of about 0.2% of alpha-tocopherol content is mixed under use of the complex by manufacture this invention of the cosmetics which have a

complex in the mole ratio 2:1 of gamma-cyclodextrin and the alpha-tocopherol. It heated at 60 **, and B was added to A, it uniformed good, D was heated at 60 **, it mixed into AB, and C was mixed at about 40 **.

[0075]

A presentation and a weight percentage: Active substance Weight percentage A octyl palmitate 2.50% octyl stearate 3.50% polyglycerol 2 Sesqui-isostearate 2.40% dimethicone 3.00% lauryl dimethicone 2.00% octyl dimethicone ethoxy glycoside 1.50% B iron oxide 1.46% talc . 5.00% titanium dioxide 7.00% C sodium chloride 2.00% water 51.39% D methylchloroisothiazolinone 0.05% perfume 0.30% E gamma-cyclodextrin complex 2:1. 13% alpha — 0.77% tocopherol (it manufactures with example 2b)

Water Example 10 of 2.00%. The manufacturing raw materials A of the body emulsion of 0.05% of the content of the alpha-tocopherol are inserted in in beaker glass, the raw material B is mixed within a stirring container, and it heats at 65 **. Both mixtures are emulsified using the shuttlecock agitator which carries out high speed driving at 65 **. It cools at 40 **, stirring furthermore, and uniforms using Ultra-Turrax (a maximum of 500 rpm). The air which dissolved into cream was removed by applying a stream vacuum carefully.

[0076]

Active substance Weight percentage A glycerin mono-millimeter state 1.4% stearic acid 1.2% octyl alcohol 0.5% isopropyl palmitate 5% gamma-cyclodextrin complex 2:1, 13% alpha — 0.38% tocopherol (example 2b)
B distilled water 90.55% methylparaben 1%

[Translation done].

A presentation and a weight percentage: Active substance Weight percentage A white beeswax 2.70% polyglycerin 2 Sesqui-isostearate 2.40% dimethicone ethoxy glycoside, 11.00% cyclomethicone trimethylsiloxyl silicate . 1.50% B iron oxide 1.46% talc . 5.00% titanium dioxide 7.00% C sodium chloride 2.00% water 51.39% D methylchloroisothiazolinone 0.05% perfume 0.30% E gamma-cyclodextrin complex 2:1. 13% alpha — 0.77% tocopherol (it manufactures with example 2b)

Water Example 10 of 2.00%. The manufacturing raw materials A of the body emulsion of 0.05% of the content of the alpha-tocopherol are inserted in in beaker glass, the raw material B is mixed within a stirring container, and it heats at 65 **. Both mixtures are emulsified using the shuttlecock agitator which carries out high speed driving at 65 **. It cools at 40 **, stirring furthermore, and uniforms using Ultra-Turrax (a maximum of 500 rpm). The air which dissolved into cream was removed by applying a stream vacuum carefully.

* NOTICES *

JPO and INPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]The graph which made soluble temperature of cyclo DISU thorin the function

[Drawing 2]The graph which shows the stability of the alpha-tocopherol / beta-CD complex in UV light

[Drawing 3]The graph which shows the stability of the alpha-tocopherol / beta-CD complex in 45 **

[Drawing 4]The graph which shows the stability of the alpha-tocopherol / gamma-CD complex in UV light

[Drawing 5]The graph which shows the stability of the alpha-tocopherol / gamma-CD complex in the inside of a room temperature and the cream in 50 **

[Translation done.]